Aus der Medizinischen Klinik in Tübingen.

Zur Frage

der

Zuckerbildung aus Eiweiss.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

unter dem Präsidium

von

Dr Ludolf von Krehl

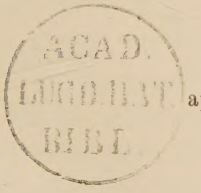
o.ö. Professor der speziellen Pathologie und Therapie und Vorstand der medizinischen Klinik in Tübingen

der medizinischen Fakultät in Tübingen

vorgelegt von

Theodor Koch

approb. Arzt aus Cannstatt.



Tübingen

Verlag von Franz Pietzcker

1904.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen.
Referent: Professor Dr Ludolf von Krehl.
August 1904.

Druck von G. Schnürlen, Tübingen.

Nachdem von Claude Bernard und Stockvis durch Fütterung von Hungertieren mit reiner Eiweisskost zum ersten mal das Problem der Glykogenbildung aus Eiweiss in Angriff genommen worden war, eröffneten sie damit eine lange Reihe sowohl ähnlicher als auch anderer Versuche, welche zur Lösung dieser Frage angestellt wurden. Schiff, Valentin und Voit konnten an Winterschläfern, die schon mehrere Monate im Winterschlafe lagen noch Glykogen in der Leber und in den Muskeln nachweisen. 1875 unternahm Naunyn[1]) und 1876 Wolffberg[2]) eingehende Versuche an Hühnern; beide fanden die Lebern der seit langer Zeit mit reiner Eiweissnahrung gefütterten Hungertiere ziemlich glykogenhaltig. Külz[3]) fand auch noch nach lange dauernder Karenz in den Lebern von Hühnern geringe Mengen von Glykogen. Minkowski[4]) zeigte bei pankreas-diabetischen Tieren, dass der bei kohlehydratfreier Kost ausgeschiedene Zucker in einem bestimmten Verhältnis zum Eiweisszerfall steht. Prausnitz wies die Bildung von Zucker aus Körpereiweiss an mit Phlorizin vergifteten Hungertieren nach. Ferner zwangen auch die Beobachtungen über die Grösse der Zuckerausscheidung in gewissen Fällen von Diabetes mellitus beim Menschen zur Annahme einer Zuckerbildung aus Eiweiss.

Endlich ist auch auf direkt chemischem Wege die Darstellung von Kohlehydraten und Derivaten derselben aus Eiweisssubstanzen durch zahlreiche Forscher (Hammarsten[5]), Müller u. a.) gelungen. Fr. Müller[6]) war der erste, der aus einem Eiweisskörper ein Kohlehydrat in reiner kristallinischer Form darstellte. Müller konnte aus dem Mucin des

Sputums und der Speicheldrüse ein Kohlehydrat isolieren, das mit dem von Ledderhose aus Hummerpanzern dargestellten Glukosamin identisch war. Denselben Kohlehydratkörper gewann Seemann[7]) aus Eieralbumin und Ovomucoid, und Zängerle aus dem Pseudomucin des Eierstockkolloids.

Bekanntlich hat nun neuerdings Pflüger trotz aller dieser Tatsachen die Zucker- resp. Glykogenbildung aus Eiweiss zum mindesten für noch nicht bewiesen erklärt, indem er auf neuere Untersuchungen hinweist, aus denen hervorgeht, dass der präexistierende Glykogengehalt des tierischen Organismus viel grösser sein kann als man bis dahin annahm. Pflüger*) nimmt 4 Zuckerquellen an, die für den gelegentlich in menschlichen Harnen erscheinenden Zucker in Betracht kommen: 1. Das Glykogen, 2. den freien Zucker, 3. den locker gebundenen Zucker, 4. den fest gebundenen Zucker (Glykoside). Pflüger behauptet nun, es liege in der Litteratur bisher keine zuverlässige Beobachtung vor, die die Annahme einer Zuckerbildung aus Eiweiss berechtigt erscheinen lasse. Nirgends sei die zur Ausscheidung gelangte Zuckermenge so gross, dass sie nicht aus präformiert im Organismus vorhandenen Kohlehydraten enstanden sein könnte; die eben genannten Quellen kämen dabei in Betracht — vor allem allerdings der präexistierende Glykogengehalt des tierischen Organismus, der, wie eben schon erwähnt, nach neueren Untersuchungen der Pflügerschen Schule tatsächlich viel grösser sein kann, als man bis dahin annahm (bis zu 40 gr. Glykogen pro Kilo Tier sind bei besonders vorbereiteten Tieren von Schöndorff gefunden worden).

Gegen diese Anschauung ist man bald darauf von mehreren Seiten in sachlicher Weise aufgetreten. (Kraus,[8]) Magnus-Levy, Lüthje,[9]) es wurden neue Beobachtungen und Experimente mitgeteilt, in denen so grosse Zuckermengen

*) E. Pflüger, Glykogen p. 372.

ausgeschieden wurden, dass sie unmöglich aus in Körper vorgebildeten Kohlehydraten entstanden sein konnten. Aber auch diese neueren Beobachtungen sind von Pflüger für nicht beweiskräftig erachtet worden.

Bei schweren Diabetikern, bei welchen eine Zuckerausscheidung durch den Harn noch fortdauert auch bei längerer Entziehung der Kohlehydrate und strenger Eiweiss-Fettdiät, denkt Pflüger an eine „kompensatorische“*) Hypertrophie der Substanzen, welche den Zucker im menschlichen Körper in lockerer chemischer Verbindung halten. — Ausserdem glaubt Pflüger auch noch an die Möglichkeit eines Diätbetruges.

Auch gegenüber der Frage der Zuckerbildung aus Fett nimmt Pflüger einen ablehnenden Standpunkt ein, und bis vor Kurzem verhielten sich auch die meisten Kliniker dieser Frage gegenüber in ähnlicher Weise, nur Seegen hielt mit wenigen andern an der Wahrscheinlichkeit der Zuckerbildung aus Fett fest, trotzdem die verschiedenen Versuche mit Fettfütterung und Einverleibung von Fett in die Blutbahn negativ ausgefallen waren.

In neuester Zeit jedoch mehren sich wieder die Stimmen zu Gunsten der Zuckerbildung aus Fett. Und zwar stützt sich diese neue Richtung sowohl auf die Erfahrungen bei schweren Diabetikern mit andauernder sehr hoher Zuckerausscheidung, als auch auf die von verschiedenen Seiten erwiesene Tatsache der Steigerung der Zuckerausscheidung durch Glycerinzufuhr. Külz bewirkte durch Glycerinzufuhr eine Steigerung des Leberglykogens (v. Deen, Fischer, Nachweis der Zuckerbildung aus Glycerin). Cremer bewirkte gleichfalls eine Vermehrung der Zuckerausscheidung nach Verabreichung von Glycerin an phlorizinvergifteten Tieren, Lüthje[10]) erhielt bei pankreaslosen Hunden dasselbe Resultat. Seegen will durch Experimente an der Tierleber die Zuckerbildung aus Fett direkt

*) E. Pflüger, Glykogen p. 376.

nachgewiesen haben. Allerdings ist die Richtigkeit dieser Seegen'schen Experimente oft und energisch bestritten worden.

Nach den vorliegenden Glycerinfütterungsversuchen ist kein Grund vorhanden, die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Fett zu leugnen, da ja die Neutralfette aus Glycerin und Fettsäuren bestehen. Auffallend ist freilich die Tatsache, dass alle Versuche, am diabetischen Menschen und Hunde durch Zufuhr von Neutralfetten gesteigerte Zuckerausscheidung hervorzurufen, fehlgeschlagen sind. Aber man darf nicht vergessen, dass einer Zufuhr grosser Fettmengen nicht ein gleich grosser Fettumsatz zu entsprechen braucht, und ferner vor allem, dass selbst bei relativ grossem Fettumsatz die zur Verbrennung kommende Glycerinmenge immer nur sehr klein bleibt (ca. 10% des Gesammtfettes).

Die Tatsache, dass nach Glycerinzufuhr die Zuckerausscheidung steigt, wird ebenfalls von Pflüger in Zweifel gezogen. Er weist auf die Möglichkeit hin die Vermehrung der Zuckerausscheidung durch die diuretische Wirkung des Glycerins zu erklären.

Was nun die Zuckereiweissfrage betrifft, so dürfte man im Hinblick auf die lange Reihe von Forschungen und Versuchen auf diesem Gebiet, die zu mehr oder weniger übereinstimmenden Resultaten geführt haben, trotz der Einwände Pflügers zu dem Schlusse kommen, dass im Organismus tatsächlich Zucker aus Eiweiss gebildet wird. Es ist ja experimentell und am Krankenbett erwiesen, dass auch durch einen hoch veranschlagten Glykogengehalt im Organismus die starke Zuckerausscheidung nicht gedeckt wird, selbst wenn man dazu noch eine grosse Menge von an Eiweisskörpern gebundenen Kohlehydraten annehmen würde. Und die einen derartigen hochgradigen Fall von Diabetes mellitus erklärende Hypothese Pflügers einer „kompensatorischen Hypertrophie der den Zucker chemisch bindenden Substanzen" dürfte vielleicht auch nicht ganz stichhaltig sein,

denn man sollte doch denken, dass dabei wenigstens eine allmähliche Abnahme in der Zuckerausscheidung eintreten müsste, während doch die Zuckerausscheidung in solchen Fällen vielfach immer gleich stark bleibt trotz sehr lange fortgesetzter strengster Diät.

Es dürfte von Interesse sein die vorhandenen Krankengeschichten von Diabetikern, welche auf Grund der bisher herrschenden Vorstellungen die Zuckerbildung aus Eiweiss zu beweisen schienen, auf Grund der Pflüger'schen Einwände einer kritischen Durchsicht zu unterziehen.

Die folgenden Krankengeschichten sind sämtlich Fälle von schwerem Diabetes mellitus, bei welchen auch nach lange fortgesetzter strenger Diät keine wesentliche Verminderung der Zuckerausscheidung erreicht oder die Glykosurie auf einige Zeit zum Verschwinden gebracht wurde. Es soll nun daraus entnommen werden, dass das Eiweiss und vielleicht auch das Fett als Zuckerquelle angesehen werden muss, um die Herkunft dieser grossen Zuckermengen zu erklären. Es kommen aber als beweiskräftige Fälle (mit Rücksicht auf die Pflüger'sche Kritik) nur solche in Betracht, bei denen folgende Postulate erfüllt sind: erstens eine möglichst lange Beobachtung eines schweren Diabetikers, ferner eine möglichst genaue Bestimmung des Kohlehydratgehalts der zugeführten Nahrung und endlich die Annahme eines sehr hohen Glykogengehaltes bei dem beobachteten Individuum. Die vorliegenden Fälle sind alle nach diesem Prinzip ausgewählt. Es finden sich zwar leider bei einigen Fällen Lücken in der Beobachtungszeit auch ist der Kohlehydratgehalt der Nahrung bei manchen nicht ganz genau zu berechnen, doch dürften die dadurch enstandenen Fehler in der Berechnung nur von minimaler Bedeutung sein, und ich habe sie durch Annahme maximaler Zahlen möglichst auszugleichen gesucht. Den Gehalt des Körpers an Glykogen habe ich zu 20 gr. pro Kilo Körpergewicht berechnet. Doch dürfte diese Zahl, da es sich ja nicht um gesunde kräftige Menschen handelt, immer noch viel zu hoch veranschlagt sein.

Fall I.

Im I. Fall*) handelt es sich um eine 37jähr. Dame, seit 3 Monaten stark abmagernd. Versuch die Glykosurie einzuschränken wegen zu grosser Schwäche und häufiger Durchfälle erfolglos. Die P. stirbt im Coma.

Das Körpergewicht beträgt am 1. Tag der Behandlung 37,5 Kg. Die Beobachtung dauerte im ganzen 46 Tage, sie wurde 1 mal 4 Tage und 2 mal je einen Tag unterbrochen.

Patientin nahm in den 46 Tagen in der Nahrung an Kohlehydraten auf 1248 g.

Die Nahrung bestand aus:

Fleisch	9940 g. =	300 g. Glykogen =	330 g. Kohlehydr.
	(auf 1 kg. Fleisch 30 g. Glykogen gerechnet.)		
Gemüse	4380 g. =	438 g.	„
Milch, Kefyr	9930 g. =	270 g.	„
Brot	250 g. =	180 g.	„
Pankreas	250 g. =	10 g.	„
Obst ca. (Äpfel und Pfirsiche)	1500 g. =	110 g.	„
Zus. in der Nahrung aufgen. Kohlehydrate		1338 g.	
Der Kohlehydratgehalt des Körpers beträgt		— 836 g.	
		Summe 2174 g.	Kohlehydr.

Die innerhalb 46 Tagen ausgeschiedene Zuckermenge beträgt 4983,09 g.

Ausgeschiedene Zuckermenge	4983,09 g.
Kohlehydrate des Körpers + der Nahrung . .	2084 g.
Aus Eiweiss resp. Fett gebildete Kohlehydrate .	**2899,09** g.

Würde man in diesem Falle den Glykogengehalt des Körpers auch auf 40 g. pro Kilo Körpergewicht berechnen, also den denkbar höchsten Wert, so bliebe trotzdem noch ein Überschuss von 2073,09 g. Zucker, dessen Herkunft nicht erklärt wäre.

*) Naunyn, Diabetes melitus p. 184, Fall 53 a.

Fall II.*)

22jähriger Bergmann. Urin stark zuckerhaltig. P. wird trotz fast ausschliesslicher Eiweiss-Fettdiät nur an ganz vereinzelten Tagen zuckerfrei. Pat. stirbt in Coma. Körpergewicht 60 kg. Beobachtung 23 Tage.

Pat. nahm in den 23 Tagen 724,7 g. Kohlehydrate in der Nahrung zu sich und schied im Ganzen 3280,6 g. Zucker aus.

Gehalt des Körpers an Kohlehydraten = 1320 g. Kohlehydratgehalt der Nahrung + Kohlehydratgehalt des Körpers = 2044,7 g.

Ausgeschiedene Zuckermenge 3280,6
— 2044,7

Aus Eiweiss resp. Fett gebildete Kohlehydrate 1235,9 g.

Auch hier würde noch bei Annahme eines höheren Glykogengehaltes des Körpers ein Überschuss von ausgeschiedenem Zucker bestehen.

Fall III.**)

18jähriger Mann. Körpergewicht 49 kg. Beobachtung 44 Tage.

Pat. nahm in dieser Zeit ausser Fleisch und Fett an Nahrung zu sich:

770 g. Semmel = 486 g. Kohlehydr.
3 l. Milch = 144 g. „
im Ganzen 630 g. „

Ausserdem verzehrte er an Fleisch ca. 33 kg. Dies würde einem Glykogengehalt von 990 g. = 1089 Kohlehydr. entsprechen, wenn man auf 1 kg. Fleisch 30 g. Glykogen rechnet.

Alles in allem nahm Pat. also in der Nahrung 1719 g. Kohlehydrate zu sich.

Der Kohlehydratgehalt seines Körpers beträgt 1078 g.

Die Menge des innerhalb 44 Tagen ausgeschiedenen Zuckers beträgt: 4814,5 g.

---

*) Lüthje Casuistisches zur Klinik und zum Stoffwechsel des Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Mediz. p. 228.

**) Rumpf, Berliner klin. Wochenschrift Jahrgang 1899 Nr. 9.

Somit wurde aus Eiweiss resp. Fett an Zucker gebildet:

4814,5
— 2797,0
2017,5 g.

Bei Berechnung des Glykogengehaltes auf 40 g. pro Kilo Körpergewicht bleibt immer noch ein Überschuss von rund 940 g. Zucker unerklärt.

Fall IV.*)

18jähriger Mann. Vor 1 Jahr unter allgemeinen Beschwerden erkrankt. Bei der Aufnahme Ernährungszustand stark reduziert. Vom 27. Juni ab schied P. bei gleichmässiger strenger Diät täglich 55 — 80 g. Zucker aus. Vom 11. Juli ab Stoffwechselbeobachtung 33 Tage lang. Pat. erhielt an Kohlehydraten bei maximaler Berechnung durchschnittlich 20 g. pro die während der Stoffwechselbeobachtung.

Also Kohlehydratgehalt der innerhalb 33 Tagen aufgenommenen Nahrung = 660 g.

Der innerhalb dieser Zeit ausgeschiedene Zucker beträgt: 2349,3 g.

Körpergewicht = 56 Kg.

Kohlehydratgehalt des Körpers = 1232 g.

Aus Eiweiss resp. Fett gebildeter Zucker =

2349,3
— 1892,0
457,3 g.

Fall V. **)

24jähriger Mann. Vor 2 Jahren Entdeckung des Diabetes. Seit dieser Zeit starke Gewichtsabnahme und körperliche Schwäche. Es gelang nicht den Pat. zuckerfrei zu machen. Der Pat. schied bei monatelanger Beobachtung unter strenger Diät 40 — 60 g. Zucker täglich aus. 37 tägige Stoffwechselbeobachtung.

*) **) L. Mohr, Zeitschrift f. klin. Medizin Bd. 52 Heft 3 und 4.

Körpergewicht bei der Aufnahme 58 kg.
Gehalt des Körpers an Kohlehydraten = 1276 g.
Gehalt der innerhalb 37 Tagen aufgenommenen Nahrung an Kohlehydraten = 1860 g.
Während der Beobachtungszeit ausgeschiedene Zuckermenge = 3609,05 g,
Aus Eiweiss resp. Fett gebildeter Zucker =

3528,51
— 3136
382,51 g.

Fall VI.*)

32jähriger Mann, seit 4 Jahren starke Abmagerung. Phthisiker. Körpergewicht 73 kg. Reichliche Zuckerausscheidung. Beobachtung 17 Tage.
In der Nahrung aufgenommene Kohlehydrate 1070,15 g.
Kohlehydrategehalt des Körpers 1606 g.
Innerhalb 17 Tagen ausgeschiedene Zuckermenge 2856,15 g.
Aus Eiweiss resp. Fett gebildeter Zucker: 2856,15
— 2676,15
180 g.

Bei der genauen Durchsicht der Litteratur haben sich nicht mehr Fälle ergeben als den gestellten Anforderungen entsprechend: also in der Tat doch nur recht wenige. Das war etwas überraschend, weil man klinischerseits ziemlich allgemein unter dem Eindruck stand, derartige Fälle seien viel häufiger zur Beobachtung gekommen. Allerdings muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass nur solche Fälle als beweisend angesehen wurden, bei denen die klinische Beobachtung eine gute und hinreichend lange war, bei denen sich die mit der Nahrung zugeführten Kohlehydrate nachträglich

*) Rosenqvist, Berl. klin. Wochenschrift Jahrgang 1899 Nr. 28.

noch möglichst berechnen liessen und bei denen der Überschuss des Zuckers im Harn so gross war, dass er selbst bei der Annahme eines präexistierenden Glykogenhaltes von 20 gr. pro Kilo nicht gedeckt werden konnte.

Die Annahme eines Glykogengehaltes von 20 g. pro Kilo bei lange Zeit schwer diabetischen Menschen erscheint aber ganz willkürlich. Es ist zwar sehr leicht zu behaupten, in den oben mitgeteilten Fällen konnte mehr Glykogen oder sonstige Kohlehydrate im Körper vorhanden sein zu Beginn der Beobachtungszeit, allein nach vielen Erfahrungen müssen wir doch wohl annehmen, dass in Wirklichkeit der Glykogengehalt schwerer Diabetiker ein viel geringerer ist als 20 g. pro Kilo Körpergewicht.

Zu der Annahme, dass in all den oben mitgeteilten Fällen Betrügereien von Seiten der Patienten vorliegen, ist keinerlei Grund vorhanden.

Und somit glaube ich dass man nach wie vor diesen oben mitgeteilten klinischen Beobachtungen eine ernstere Bedeutung in der Reihe der für den Beweis der Zuckerbildung aus Eiweiss in Betracht kommenden Tatsachen nicht absprechen darf.

Herrn Professor Dr Lüthje sage ich für die gütige Leitung der Arbeit herzlichsten Dank.

Litteratur.

1. Naunyn, Nothnagels Handbuch Bd. VII Diabetes mellitus pg. 9.
2. Wolffberg, Über den Ursprung u. s. w. Zeitschr. für Biologie Bd. 12. citiert nach Naunyn, Nothnagels Handbuch.
3. Külz, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens aus: Festschrift der Marburger Universität zu C. von Ludwigs Jubiläum. Marburg 1891. cit. n. Notnagels Handbuch.
4. Minkowski Archiv f. experimentelle Pathol. und Pharm. Bd. 31. pag. 85.
5. Hammarsten Zeitschrift f. physiol. Chemie 1894 Bd. 19 pg. 20.
6. Müller, Fr. Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg 1896. No. 6. citiert nach Rosenqvist, Berl. klin. Wochenschrift. 1899 No. 28.
7. Seemann, Archiv für Verdauungskrankheiten Bd. IV 1898.
8. Kraus, Berl. klin. Wochenschrift 1904 No. 1 über die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiss im diabet. Organismus.
9. Lüthje, H. Die Zuckerbildung aus Eiweiss, deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 79.
10. Lüthje, H. Die Zuckerbildung aus Glycerin, deutsches Archiv für klin. Medizin Bd. 80.
11. Naunyn, B. Der Diabetes mellitus, Nothnagels Handbuch Bd. VII.
12. Lüthje, H. Casuistisches zur Klinik und zum Stoffwechsel des Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Med. 43. Bd.
13. Rumpf, Über Eiweissumsatz und Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus, Berl. klin. Wochenschr. 1899 No. 9.
14. Mohr, L. Über die Zuckerbildung im Diabetes mellitus, Zeitschrift für klin. Medizin 52. Bd.
15. Rosenqvist, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett bei schweren Fällen von Diabetes mellitus. Berl. klin. Wochenschrift 1899 No. 28.
16. Külz, Klin. Erfahrungen über Diabetes mellitus.

Lebenslauf.

Ich, Theodor Koch, Sohn des Kaufmanns Karl Koch und seiner Frau Anna geb. Lechler, bin geboren am 12. Juli 1878 zu Cannstatt; daselbst besuchte ich das Gymnasium vom Herbst 1889 bis Herbst 1897, diente darauf im Winterhalbjahr 1897|98 im Grenadier-Regiment „Königin Olga“ Nr. 119 zu Stuttgart. — Frühjahr 1898 bezog ich die Universität Tübingen zum Studium der Medizin und bestand im März 1900 die ärztliche Vorprüfung. Im Sommer-Semester 1900 und im Winter-Semester 1900|01 studierte ich in Kiel, dann wieder in Tübingen, wo ich im Sommer 1903 die ärztliche Approbation erhielt. Seit 1. Oktober bin ich Volontär-Assistent an der medizinischen Klinik Tübingen.